10 NĂM BELIMUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

BSNT. Nguyễn Thị Hồng[1]

1. ĐẠI CƯƠNG

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE - systemic lupus erythematosus) là một trong những bệnh tự miễn hay gặp nhất. Bệnh tiến triển dai dẳng, suốt đời với các thương tổn ở nhiều cơ quan như da, khớp, hạch bạch huyết, gan, thận, tim, phổi,…

Sinh bệnh học của bệnh rất phức tạp, do sự phối hợp của nhiều yếu tố: Di truyền, môi trường (thuốc, nhiễm trùng, ánh nắng mặt trời…) và rối loạn đáp ứng miễn dịch. Trong đó tế bào lymhpo B đóng vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Khi các tác nhân nhiễm trùng kinh diễn hoặc các yếu tố ngoại lai tác động lên các tế bào của cơ thể khiến chúng bị biến đổi và trở thành "lạ" đối với chính cơ thể mình (hay còn gọi là tự kháng nguyên). Tế bào lympho B bị kích thích sẽ tăng sinh để sản xuất một lượng lớn các tự kháng thể chống lại các tự kháng nguyên đó. Tự kháng thể kết hợp với các tự kháng nguyên tạo thành phức hợp miễn dịch lắng đọng tại các mao mạch, cơ quan, tổ chức cùng với các bổ thể gây nên đáp ứng viêm, các hiện tượng bệnh lý [1].

Năm 1955, corticoid và hydroxychloroquyne được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống. Kể từ đó đến nay đã có nhiều thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng như cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolat mofetil, rituximab… nhưng đều không được FDA chấp thuận trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống. Gần đây, các thuốc sinh học tác động lên tế bào lympho B ngày càng chứng minh được vai trò và hiệu quả trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống. Trong đó, belimumab là thuốc sinh học đầu tiên được cấp phép cho điều trị SLE trong hơn 50 năm qua [2].

2. BELIMUMAB

Yếu tố hoạt hóa lympho B

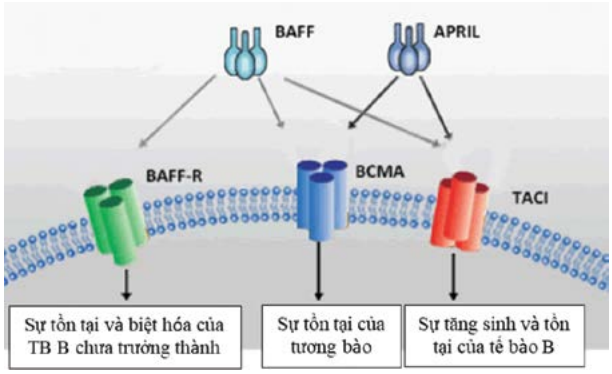
Yếu tố hoạt hóa lympho B (BAFF: B-cell activating factor) còn được gọi là chất kích thích tế bào lympho B (BLyS: B-lymphocyte stiumulator) là một thành viên của gia đình TNF (Tumor necrosis factors). Yếu tố này cần thiết cho sự phát triển và tồn tại của tế bào lympho B.

BAFF được tiết ra bởi nhiều loại tế bào: Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, tế bào tủy xương, tế bào hình sao trong một số u nguyên bào thần kinh đệm, tế bào màng hoạt dịch trong viêm khớp dạng thấp và các tế bào biểu mô nước bọt trong hội chứng Sjogren. BAFF có khả năng gắn với 3 thụ thể trên màng tế bào lympho B: BAFF-R (thụ thể BAFF), BCMA (kháng nguyên trưởng thành tế bào B), TACI (chất hoạt hóa xuyên màng và chất tương tác CAML).

Khi BAFF liên kết với thụ thể BAFF-R và BCMA, nồng độ Bcl-2 tăng lên sẽ ức chế quá trình chết theo chương trình của tê bào lympho B. Khi cả ba thụ thể BAFF được kích thích, nồng độ NF kappa B sẽ tăng lên trong nhân, góp phần vào sự tăng sinh và biệt hóa tế bào.

1: Trường Đại học Y Hà Nội
DOI: 10.56320/tcdlhvn.37.28

Một chất kích hoạt tế bào B khác tương tự BAFF là APRIL (một phối tử gây tăng sinh), nhưng APRIL chỉ có khả năng gắn với 2 thụ thể BCMA và TACI, do đó có ít vai trò hơn trong cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống 3.



Hình 1: Vai trò của yếu tố hoạt hóa lympho B (BAFF) và phối tử gây tăng sinh (APRIL) [4]

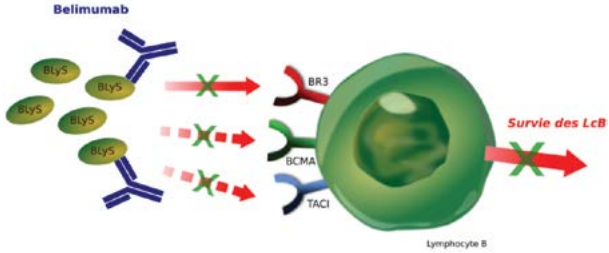
Mối liên quan giữa yếu tố hoạt hóa lympho B và bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Trên thử nghiệm invivo, chuột chuyển gen BAFF có số lượng tế bào B trưởng thành và tế bào T hiệu ứng tăng lên đáng kể, đồng thời phát triển các biểu hiện giống bệnh tự miễn như sự hiện diện của các yếu tố dạng thấp, phức hợp miễn dịch và tự kháng thể kháng DNA [5].

Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ BAFF cao hơn ở những bệnh nhân SLE đang hoạt động, và có mối tương quan thuận giữa nồng độ BAFF huyết thanh với điểm SLEDAI-2K và nồng độ anti-dsDNA. Đồng thời có mối tương quan nghịch giữa BAFF huyết thanh và nồng độ C3 [6].

Sự ra đời của belimumab

Sau hơn 50 năm nghiên cứu và phát triển, belimumab là thuốc sinh học đầu tiên được FDA phê duyệt vào tháng 3 năm 2011 và sau đó được Cơ quan Dược phẩm châu Âu phê duyệt vào tháng 7 năm 2011 để điều trị lupus ban đỏ hệ thống hoạt động ở người lớn. Belimumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp người, IgG1λ, trực tiếp liên kết và đối kháng với BAFF [2].



Hình 2: Cơ chế tác dụng của Belimumab

3. CÁC KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Hai thử nghiệm lâm sàng pha III, ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm trên 865 và 819 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống hoạt động (điểm SELENA - SLEDAI từ 6 điểm trở lên), có tự kháng thể dương tính. Kết quả sau 52 tuần điều trị cho thấy belimumab hiệu quả hơn giả dược trong giảm mức độ hoạt động bệnh, giảm đợt bùng phát nặng. Ngoài ra belimumab còn có hiệu quả giảm liều corticoid, tác dụng không mong muốn tương tự so với giả dược. Belimumab liều 10mg/kg được chứng minh là hiệu quả hơn liều 1mg/kg và giả dược trong cả hai thử nghiệm [7,8].

Năm 2020, một thử nghiệm lâm sàng pha III trên 448 bệnh nhân bệnh thận lupus, chia làm hai nhóm, một nhóm điều trị belimumab liều 10mg/kg/ngày kết hợp điều trị chuẩn, và một nhóm điều trị giả dược kết hợp điều trị chuẩn. Sau 104 tuần, nhóm sử dụng belimumab cho kết quả 43% bệnh nhân đạt đáp ứng thận hiệu quả (Primary Efficacy Renal Response) so với 32% ở nhóm giả dược, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,03) [9].

4. CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TÁC DỤNG PHỤ

Belimumab được FDA cấp phép trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống hoạt động ở bệnh nhân

từ năm tuổi trở lên, có tự kháng thể dương tính, đang nhận điều trị chuẩn hoặc bệnh thận lupus hoạt động ở người lớn, đang nhận điều trị chuẩn.

Belimumab có thể được sử dụng dưới dạng truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 5 tuổi trở lên hoặc dưới dạng tiêm dưới da ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

Liều truyền tĩnh mạch là 10mg/kg khoảng cách 2 tuần một lần cho 3 liều đầu tiên, sau đó 4 tuần một lần. Đường tĩnh mạch phải được hoàn nguyên, pha loãng và truyền tĩnh mạch trong thời gian 1 giờ.

Liều tiêm dưới da khuyến cáo là 200mg một lần mỗi tuần dưới dạng tiêm dưới da ở bụng hoặc đùi. Ở những bệnh nhân lupus thận hoạt động, liều lượng khuyến cáo là 400mg một lần mỗi tuần trong vòng 4 liều, sau đó 200mg một lần mỗi tuần.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi sử dụng belimumab là nôn, tiêu chảy, sốt, viêm mũi họng, viêm phế quản, đau chi, đau nửa đầu và phản ứng tại chỗ tiêm. Tỷ lệ rối loạn tâm thần (bao gồm ý định tự tử, trầm cảm, mất ngủ và lo lắng) khi sử dụng belimumab cao hơn giả dược. Đã có hai trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng belimumab. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong và tỷ lệ nhiễm trùng nghiêm trọng tương tự đối với belimumab (10 mg/kg) và giả dược [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nashi E, Wang Y, Diamond B. The Role Of B Cells in Lupus Pathogenesis. Int J Biochem Cell Biol. 2010;42(4):543-550. doi:10.1016/j.biocel.2009.10.011.

2. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? Lupus. 2021;30(11):1705-1721. doi:10.1177/09612033211028653.

3. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. Curr Opin Immunol. 2005;17(3):282-289. doi:10.1016/j.coi.2005.04.005.

4. Vana DR. Belimumab: therapeutic mechanism and current status of clinical trials. Biomed Res. 2018;29(16). doi:10.4066/biomedicalresearch.29-18-841.

5. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice Transgenic for Baff Develop Lymphocytic Disorders along with Autoimmune Manifestations. J Exp Med. 1999;190(11):1697-1710.

6. Vitri R, Wachjudi R, Ghassani N, Hamijoyo L. Correlation of B-cell-activating factor levels and diseases activity in systemic lupus erythematosus patients. Indian J Rheumatol. 2021;16(1):13. doi:10.4103/injr.injr_122_20.

7. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. Clin Ther. 2016;38(5):1134-1140. doi:10.1016/j.clinthera.2016.02.022.

8. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits BLyS, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918-3930. doi:10.1002/art.30613.

9. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117-1128.